

Leczenie przeciwplatetowe w ostrych zespołach wieńcowych

Antiplatelet treatment in acute coronary syndromes

Adam Witkowski

Pracownia Hemodynamiczna Instytutu Kardiologii w Warszawie

Abstract

Platelets play a major role in the development of acute coronary syndromes (ACS) and thromboembolic complications during and after percutaneous coronary interventions (PCI). Because of the widespread usage of platelet inhibitor agents in the treatment of patients with a broad spectrum of ACS it appears to be important to review the data concerning the usefulness and limitations of these agents. Moreover, the phenomenon of resistance to antiplatelet agents appears nowadays as substantial problem and is a subject of extensive experimental and clinical research. Acetylsalicylic acid, thienopyridines (ticlopidine, clopidogrel) and IIB/IIIa glycoprotein platelet receptor blockers (abciximab, eptifibatide and tirofiban) are currently used in patients with ACS. Every drug (or drug family) inhibits specific platelet aggregation pathway: thromboxane A_2 -(acetylsalicylic acid) or ADP-(thienopyridines) dependent or inhibits platelet fibrinogen receptor (GBIIB/IIIa receptor blockers). Acetylsalicylic acid and clopidogrel are recommended by European Society of Cardiology for patients with ACS undergoing PCI as well as for a long-term therapy; IIB/IIIa glycoprotein platelet receptor blockers before and during PCI. This was unanimously proved, that platelet inhibitor agents reduce the rate of major adverse cardiac events (MACE) in patients suffering from ACS. However, the major limitation of these drugs is the resistance phenomenon, concerning in principle all platelet inhibitor agents and related to stent thrombosis with its ominous 45% mortality rate. The standardized, quick and reliable tests are urgently needed to identify patients resistant to a given antiplatelet agent, which could translate into further reduction of MACE. (Folia Cardiol. 2005; 12: 585–593)

platelets, acute coronary syndromes, percutaneous coronary intervention, platelet inhibitor agents, resistance

Wstęp

Płytki krwi odgrywają szczególnie ważną rolę w powstawaniu ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndrome*), w powikłaniach

zakrzepowo-zatorowych w trakcie przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) oraz po zabiegach u pacjentów ze wspomnianym schorzeniem. Bodźcem wyzwalającym agregację płytek krwi jest uszkodzenie śródbłonna, które może mieć zarówno przyczyny biologiczne (proces zapalny), jak i mechaniczne (nagły wzrost sił tarcia, *shear stress*). W wyniku tego uszkodzenia dochodzi do erozji, owrzodzenia lub pęknięcia włóknikowej otoczki (*fibrous cap*) blaszki miażdżycowej. Płytki krwi, aktywowane przez odsłonięte, podśródbłonkowo zlokalizowane proteiny, takie jak kolagen, czynnik tkankowy i czynnik von

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Adam Witkowski
Pracownia Hemodynamiczna IK
ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa
tel. (0 22) 812 41 64, faks (0 22) 343 45 06
e-mail: witkowski@hbz.pl
Nadesłano: 25.07.2005 r. Przyjęto do druku: 30.07.2005 r.

Willebranda, a następnie przez uwolnione z ziarnistości płytkowych: serotoninę, tromboksan A_2 i adenosynodwufosforan (ADP, *adenosine diphosphate*) tworzą przyścienne bądź powiększające się w kierunku światła tętnicy wieńcowej zakrzepy [1]. Jest to bezpośrednią przyczyną spadku wielkości przepływu krwi w tętnicy wieńcowej lub jego całkowitego ustania, co klinicznie objawia się jako ostry zespół wieńcowy. Biorąc pod uwagę stopień upośledzenia przepływu krwi w naczyniu przez zakrzep, dołączenie zewnętrznego mechanizmu krzepnięcia krwi, który doprowadza do wytwarzania trombin, kolejnego czynnika nasilającego agregację płytek krwi i czasu, jaki upłynął od pierwotnego zdarzenia (pęknięcie blaszki), mamy do czynienia z niejednorodną grupą ACS, z której dla potrzeb klinicznych wyodrębnia się niestabilną chorobę wieńcową i zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST elevation myocardial infarction*) razem zaliczane do grupy ACS bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS) i zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST elevation myocardial infarction*). Zakrzep wewnątrzwieńcowy rozpoznaje się w koronarografii u 35–52% pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową [2–5]. Jednak jeżeli u tych chorych wykona się angiografię, częstość występowania zakrzepu zwiększa się aż do 70–93% [6–8]. Ponadto agregaty płytek krwi, tworzące się w miejscach uszkodzenia śródbłonna, są przyczyną embolizacji (zatorowości) naczyń mikrokrążenia wieńcowego, co dodatkowo pogarsza sytuację ukrwienia miokardium i poszerza obszar martwicy. Mikroembolizacja może przebiegać spontanicznie [9] bądź w wyniku przezskórnej mechanicznej interwencji w tętnicy wieńcowej [10].

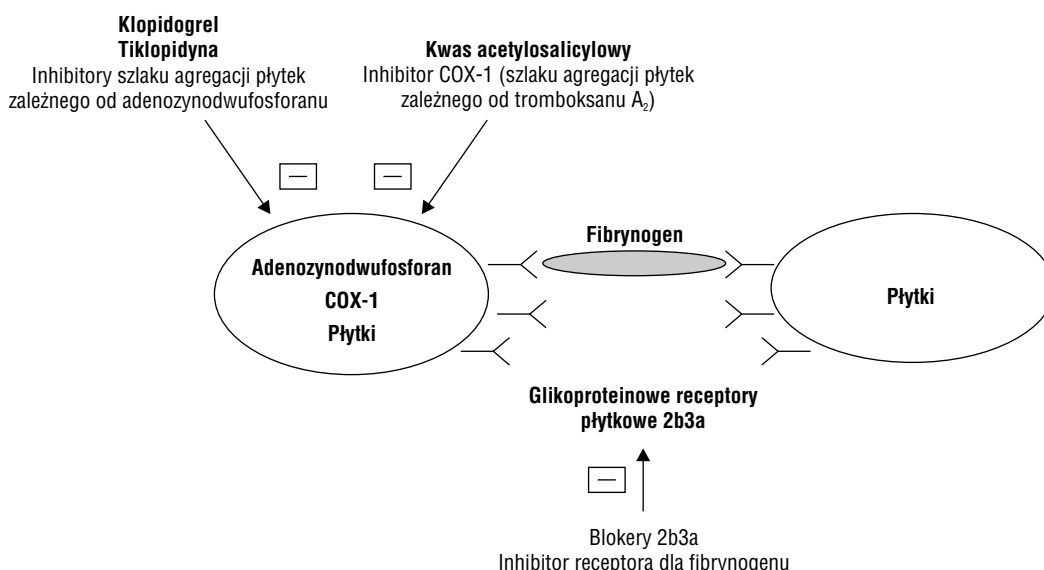
Z uwagi na kluczową rolę płytek krwi w rozwoju ACS i powikłań zakrzepowych po zabiegach PCI wydaje się istotne dokonanie przeglądu współczesnych leków przeciwplatektywnych pod względem ich przydatności w leczeniu różnych postaci ostrych zespołów wieńcowych. Zasady stosowania tych preparatów, związane z nimi ograniczenia, a przede wszystkim zjawisko oporności są obecnie przedmiotem bardzo intensywnych badań eksperymentalnych i klinicznych, dlatego niniejsze opracowanie w tym temacie jest przeglądem najnowszych doniesień na ten temat. Uwzględniono zwłaszcza piśmiennictwo dotyczące zastosowania leków przeciwplatektywnych w leczeniu ACS, przede wszystkim wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) [11–13].

Leki przeciwplatekowe

Do leków przeciwplatekowych zalicza się: kwas acetylosalicylowy, tienopiryny (klopidogrel, tiklopidynę, a także będący w fazie badań klinicznych prasugrel) i blokery glikoproteinowego receptora płytkowego 2b3a (abciximab, eptifibatyd i tirofiban). Każdy z tych leków (lub grupy leków) blokuje swoją drogę agregacji płytek krwi (ryc. 1).

Kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylosalicylic acid*)

Jest to lek powszechnie zalecany zarówno u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi, jak i w terapii przewlekłej, zarówno poddawanych zabiegom PCI, jak i leczonych zachowawczo [14]. Kwas



Rycina 1. Działanie antyagregacyjne leków przeciwplatekowych

Figure 1. Antiaggregation properties of platelet inhibitor agents

acetylosalicylowy zmniejsza agregację płytek krwi przez nieodwracalne hamowanie płytkowego enzymu cyklooksygenazy 1 (COX-1), co z kolei blokuje syntezę tromboksanu A_2 [15] i w ten sposób zmniejsza ryzyko nowych niepożądanych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Lek ten nie hamuje agregacji płytek wynikającej z działania innych związków, jak trombina czy ADP [16] i nie wpływa na uwalnianie substancji proagregacyjnych z ziarnistości płytkowych [17]. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza ryzyko nowych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych o ok. 20% [14]. W 4 badaniach wykazano jednoznacznie, że ASA zmniejsza śmiertelność wśród pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową o ok. 50% [18–21]. Jak wynika z metaanalizy badań randomizowanych, istotną redukcję częstości występowania udaru mózgu, zawału serca i zgonu stwierdza się przy podawaniu ASA w dziennej dawce 75–150 mg [22]. Według zaleceń ESC, ASA powinno się stosować u pacjentów po przebytych ASC w długotrwałym leczeniu w dawce 100 mg dziennie, bezpośrednio przed koronarografią i zabiegiem PCI u pacjentów z ACS w doustnej dawce nasycającej 500 mg na 3 godziny przed zabiegiem lub dożylnie 300 mg [11–13].

Oporność na ASA, definiowana jako prawidłowy poziom agregacji płytek krwi wywołany kolagenem i/lub epinefryną, występuje u 6–10% pacjentów z miażdżycą tętnic wieńcowych, mózgowych i obwodowych (oporność całkowita), u kolejnych 24% opisano oporność częściową [23]. U chorych opornych na działanie antyagregacyjne ASA występuje 2-krotnie (24% vs. 10%) zwiększone ryzyko zgonu, zawału serca lub udaru mózgu w obserwacji 2-letniej, a oporność na ASA jest niezależnym czynnikiem wystąpienia tych zdarzeń [24]. Podobne wnioski wynikają z analizy badania HOPE [25]. Mechanizmy biologiczne oporności na ASA są niewyjaśnione. Być może istotną rolę odgrywa izoforma cyklooksygenazy COX-2, występująca w różnych proporcjach u ludzi, która jest znacznie słabiej blokowana przez ASA, jednak doniesienia na ten temat są rozbieżne [26, 27]. Wobec powszechnego stosowania tego leku zjawisko to jest potencjalnie bardzo groźne, dlatego należy przeprowadzić kolejne badania kliniczne oraz szukać alternatywnych dla ASA terapii przeciwplatekowych u pacjentów z chorobą wieńcową czy też miażdżycą tętnic w ogóle.

Klopidogrel

Podobnie jak tiklopidyna, jest pochodną tienopirydyny i prolekiem [28]. Przemiana w aktywny metabolit zachodzi w wątrobie za pośrednictwem oksydacji przez zespół enzymów cytochromu P450 [29]. Klopidogrel, blokując płytkowy receptor $P2Y_{12}$,

jest selektywnym antagonistą agregacji płytek krwi wywoływanej ADP [30]. Jak wynika z trzech randomizowanych badań (CLASSICS, TOPPS, *Bad Krozingen*), klopidogrel jest co najmniej tak skuteczny jak tiklopidyna, ale wywołuje mniej działań niepożądanych i jest lepiej tolerowany [31–33]. W badaniu CURE klopidogrel stosowany razem z ASA średnio przez 9 miesięcy u pacjentów z NSTEMI-ACS istotnie zmniejszał częstość zgonów sercowych, zawałów serca i udarów mózgu [34]. U osób z NSTEMI-ACS poddanych zabiegowi PCI stosowanie klopidogrelu znacząco redukowało częstość zgonów sercowych, zawałów serca i kolejnych rewaskularyzacji [35]. W przypadku podjęcia decyzji o wczesnym leczeniu inwazyjnym u chorych z ACS klopidogrel, według zaleceń ESC, powinno się podawać w dawce 300 mg co najmniej 6 godzin przed PCI, optymalnie w dniu poprzedzającym zabieg [11, 12]. W przypadku konieczności wykonania zabiegu PCI natychmiast, co zwykle ma miejsce u chorych ze STEMI, klopidogrel należy podać w dawce 600 mg, najlepiej co najmniej 2 godziny przed angioplastyką [13, 36]. Z nieopublikowanych jeszcze danych badania ALBION wynika, że dawka nasycająca 900 mg klopidogrelu szybciej i bardziej skutecznie hamuje agregację płytek krwi w porównaniu z dawką 300 mg lub 600 mg. Nie wiadomo obecnie, czy będzie to wpływać na bezpieczeństwo (krwawienia) i kliniczną skuteczność działania tego leku. Podanie klopidogrelu u pacjentów ze STEMI leczonych fibrinolitycznie, z dawką nasycającą 300 mg (badanie CLARITY) lub bez dawki nasycającej (badanie COMMIT/CCS-2) spowodowało redukcję liczby incydentów stanowiących kryterium końcowe wymienionych badań odpowiednio o 20% i 9% [37, 38]. Klopidogrel w połączeniu z ASA stanowi standardową terapię u pacjentów po implantacji stentów i powinno się go stosować przez 30 dni po implantacji stentów metalowych oraz 6–12 miesięcy po założeniu stentów uwalniających leki [13]. Należy pamiętać, że trzeba zaprzestać podawania klopidogrelu na 5 dni przed leczeniem chirurgicznym choroby wieńcowej, a dzienna dawka ASA stosowanego w skojarzeniu z tym lekiem nie powinna przekraczać 100 mg ze względu na zwiększone w obu wypadkach niebezpieczeństwo poważnych krwawień [39]. W badaniu ISAR-REACT stwierdzono, że klopidogrel równie skutecznie jak kombinacja klopidogrelu z abciximabem zapobiega niepożądanym incyden- tom sercowym po zabiegach PCI, jednak istotnie rzadziej powoduje krwawienia [40]. Należy jednak dodać, że badaniem objęto chorych z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej.

Zjawisko oporności na kłopidogrel dotyczy 4–30% pacjentów z chorobą wieńcową [29]. Za oporność na kłopidogrel mogą być odpowiedzialne czynniki zewnętrzne, takie jak: nieprzyjmowanie preparatu przez pacjenta, niewłaściwe dawkowanie, interakcje z lekami metabolizowanymi przez enzymy wchodzące w skład cytochromu P450, otyłość [41–46]. Doniesienia na temat interakcji kłopidogrelu ze statynami (atorwastatyną i simwastatyną) są rozbieżne [47–50]. Nie wykazano dotychczas klinicznych konsekwencji tego typu interakcji [51]. Do czynników wewnętrznych warunkujących oporność na kłopidogrel zalicza się: genetycznie uwarunkowane polimorfizmy receptora płytkowego P2Y₁₂, polimorfizm enzymów cytochromu P450 czy alternatywne drogi aktywacji płytek krwi [52]. Pacjenci z upośledzonym hamowaniem agregacji płytek krwi przez kłopidogrel są częściej narażeni na zawał serca i zakrzepicę w stencie, która jest przyczyną wysokiej, 45-procentowej śmiertelności [53–55]. Dlatego też powyższe zjawisko jest ważne z klinicznego punktu widzenia. Szczególnie dotyczy to chorych z ACS, u których aktywacja płytek krwi jest większa niż u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową, a w związku z tym działanie hamujące wywierane przez standardową dawkę kłopidogrelu może być słabsze [56]. Jednak ze względu na brak standaryzacji laboratoryjnych metod oceny hamowania agregacji płytek krwi przez kłopidogrel nie można obecnie wiarygodnie przewidzieć, który pacjent może być oporny na leczenie kłopidogrelem. Wydaje się, że zwiększenie dawki nasycającej leku do 600–900 mg i/lub zwiększenie dawki podtrzymującej może przełamać oporność na kłopidogrel przynajmniej u części osób z ostrymi zespołami wieńcowymi [36, 57].

Tiklopidyna

Tej kolejnej pochodnej tienopirydyny, ze względu na długi okres potrzebny do osiągnięcia stanu nasycenia we krwi (48–72 h), obecnie nie zaleca się do stosowania u pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu PCI w trybie pilnym. Zalecana dawka nasycająca wynosi 500 mg jednorazowo, a podtrzymująca 2 × 250 mg dziennie; leczenie należy rozpocząć co najmniej 48 godzin przed spodziewanym zabiegiem [28]. Zasady stosowania tiklopidyny po implantacji stentów są takie same jak w przypadku kłopidogrelu [13]. Do najczęstszych działań niepożądanych tiklopidyny, występujących u 30–50% pacjentów, należą: biegunka, nudności, wymioty i wysypki skórne [58]. Groźnym działaniem niepożądanym jest neutropenia występująca u 2,1% chorych [59]. Powszechna w wielu ośrodkach

w Polsce praktyka podawania dawki nasycającej kłopidogrelu u pacjentów z ACS poddawanych zbiegom PCI i stopniowej zmiany na leczenie tiklopidyną, co ma wyłącznie uwarunkowania ekonomiczne, jest niesprawdzona zarówno pod względem laboratoryjnym (wpływ na hamowanie agregacji płytek krwi po stymulacji ADP), jak i klinicznym (brak systematycznych badań oceniających ewentualne negatywne następstwa tego typu leczenia). Brakuje danych dotyczących oporności na tiklopidynę i jej ewentualnych następstw klinicznych, jednak można się spodziewać, że mogą być zbliżone do występujących w przypadku stosowania kłopidogrelu ze względu na podobieństwo mechanizmów działania obu leków.

Prasugrel

Tę nową pochodną tienopirydyny porównywano w randomizowanym badaniu z kłopidogrelem (JUMBO-TIMI 26) u 904 pacjentów poddanych elektywnym i pilnym zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej [60]. Nie stwierdzono większej liczby powikłań krwotocznych w grupie leczonej prasugrelem, natomiast obserwowano tendencję do zmniejszenia 30-dniowej częstości występowania nowych incydentów wieńcowych. Wyniki te należy potwierdzić w kolejnych dużych badaniach randomizowanych przed wprowadzeniem leku do praktyki klinicznej. Obecnie trwa wieloośrodkowe, randomizowane badanie TRITON-TIMI 38, którego celem jest ocena skuteczności stosowania prasugrelu w porównaniu z kłopidogrelem u 12 000 pacjentów z ACS poddawanych zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej.

Blokery glikoproteinowego receptora płytkowego 2b3a (abciximab, eptifibatyd i tirofiban)

Są antagonistami płytkowych receptorów 2b3a, będących miejscem wiązania m.in. fibrynogenu. Jest to tzw. ostateczna wspólna droga agregacji płytek, której aktywacja prowadzi do wytworzenia zakrzepu płytkowego (ryc. 1). Abciximab jest monoklonalnym przeciwciałem, eptifibatyd cyklicznym peptydem, a tirofiban antagonistą niepeptydowym receptora 2b3a [61]. Budowa leku i sposób jego interakcji z płytkami krwi (nieodwracalny dla abciximabu, odwracalny dla eptifibatyd i tirofibanu) warunkuje jego okres półtrwania we krwi i ewentualną możliwość podjęcia leczenia operacyjnego choroby wieńcowej po podaniu blokerów [62]. Stosowanie blokerów 2b3a zaleca się u wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka, u których planuje się wykonanie przezskórnej interwencji wieńcowej [63–67].

W badaniu TARGET, bezpośrednio porównującym skuteczność abcximabu i tirofibanu podawanych przed zabiegami PCI w grupie chorych podwyższonego ryzyka incydenty składające się na złożone kryterium końcowe (zgon/zawał/pilna rewaskularyzacja) występowały po 30 dniach znacznie częściej po leczeniu tirofibanem, jednak po 6 miesiącach ta różnica zanikła [68, 69]. Z kolei na podstawie badania GUSTO IV-ACS stwierdzono, że abcximab nie przynosi żadnych korzyści u pacjentów z NSTEMI-ACS, u których zaplanowano leczenie zachowawcze [70]. Zgodnie z zaleceniami ESC [13], jeżeli u pacjenta z NSTEMI-ACS z grupy wysokiego ryzyka w ciągu najbliższych 2,5 godziny nie można wykonać koronarografii i zabiegu PCI, powinno rozpocząć się wyprzedzająco leczenie tirofibanem lub eptifibatydem (*upstream*), uzgadniając przeniesienie chorego do najbliższego ośrodka kardiologii interwencyjnej (*drip and ship*). Jeżeli koronarografia i zabieg PCI są przewidziane w ciągu 2,5 godziny, leczenie blokerem 2b3a można rozpocząć dopiero przed zabiegiem, podając abcximab lub eptifibatyd w pracowni hemodynamicznej. Czas dożylnego wlewu abcximabu po zabiegu PCI zwykle wynosi 12 godzin, eptifibatyd — 16 godzin, a tirofibanu — do 36 godzin.

Jak wykazano w randomizowanym badaniu CADILLAC, u chorych ze STEMI podanie abcximabu bezpośrednio przed zabiegiem pierwotnej PCI w pracowni hemodynamicznej prawdopodobnie nie poprawia skuteczności zabiegu z zastosowaniem stentu, jednak przynosi lepsze efekty u pacjentów, którym tętnicę poszerzono wyłącznie balonikiem [71]. Z kolei w badaniach EPIC, ADMIRAL, ISAR-2 i RAPPORT udowodniono redukcję liczby incydentów składających się na złożone kryterium końcowe (zgon/zawał serca/rewaskularyzacja zmiany docelowej) w grupie pacjentów leczonych pierwotną PCI z abcximabem, jednak w badaniu ADMIRAL wyłącznie u chorych, którym lek podano już w czasie transportu do pracowni hemodynamicznej [72–75]. Doświadczenia ze stosowaniem innych blokerów 2b3a przed zabiegiem pierwotnej PCI lub w jego trakcie są niewielkie i preparatów tych obecnie nie zaleca się w leczeniu interwencyjnym osób ze STEMI [12, 13].

Skuteczność wspomagania zabiegów pierwotnej PCI za pomocą terapii skojarzonej (*facilitated PCI*), polegającej na podaniu u pacjenta ze STEMI pełnej dawki abcximabu z połową dawki tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, *tissue plasminogen activator*) lub tenekteplazy przed zabiegiem rewaskularyzacji, co ma na celu farmakologiczne udrożnienie odpowiedzialnej za tworzący się ostry zawał serca tętnicy wieńcowej przed dotarciem pacjenta do pracowni hemodynamicznej, jest niepewna.

Wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w małych grupach chorych są w większości negatywne, natomiast istotne jest prawie 2-krotne zwiększenie liczby powikłań krwotocznych [76–79]. Z kolei wyniki dużych randomizowanych badań FINESSE i CARESS nie są jeszcze znane, tak więc nie ma obecnie odpowiedzi na pytanie, czy terapia kombinowana wspomagająca zabiegi pierwotnej PCI, która wydawałaby się pożyteczna szczególnie dla chorych z długim czasem transportu do pracowni hemodynamicznej, jest rzeczywiście uzasadniona. Z tego powodu wspomagana angioplastyka u pacjentów ze STEMI nie jest obecnie rekomendowana przez Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne.

Nie poznano ani precyzyjnie nie zdefiniowano zjawiska oporności na blokery glikoproteinowego receptora płytkowego 2b3a. Wiadomo, że nie wszyscy pacjenci z chorobą wieńcową poddawani zabiegom PCI osiągają zamierzone ($\geq 80\%$ lub $\geq 95\%$), w zależności od zastosowanej metody pomiaru, zahamowanie agregacji płytek krwi po podaniu standardowych dostosowanych do masy ciała dawek blokerów 2b3a [80]. Chorzy niereagujący właściwie na podanie blokera 2b3a są istotnie częściej narażeni na wystąpienie nowych incydentów wieńcowych po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej [81]; przyczyny tego stanu rzeczy są niejasne. Do czynników, które mogą wpływać na zmniejszone hamowanie agregacji płytek, należą m.in.: fakt występowania ACS, kiedy reaktywność płytek krwi jest zwiększona i w związku z tym standardowa dawka leku może nie wysycić odpowiedniej liczby glikoproteinowych receptorów płytkowych 2b3a, choroby i stany zwiększające agregację płytek krwi, np. nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia czy palenie tytoniu, a także oporność na działanie kwasu acetylosalicylowego [82]. Innym ważnym czynnikiem zmniejszającym reaktywność płytek krwi na blokery 2b3a są polimorfizmy genu GP3a odpowiedzialnego za funkcjonowanie glikoproteiny 3a wchodzącej w skład receptora 2b3a [83]. W badaniach prospektywnych nie wykazano jednak, aby te polimorfizmy, a w szczególności często występujący polimorfizm A1/A2, zwiększały ryzyko powikłań zakrzepowych u osób z chorobą wieńcową [84, 85]. Natomiast wyniki badań oceniających ryzyko powikłań po zabiegach PCI u osób z polimorfizmem A1/A2 są rozbieżne [86].

Podsumowanie

Leki przeciwplatek — kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, tiklopidyna i blokery receptora płytkowego 2b3a — są podstawowymi preparatami

stosowanymi we współczesnej terapii pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Powstrzymują one narastanie zakrzepu w tętnicy wieńcowej i zmniejszają mikroembolizację obwodową, ograniczając tym samym strefę martwicy mięśnia sercowego. Jednocześnie istotnie zmniejszają liczbę powikłań po zabiegach PCI, które w ostatnich latach stały się standardową formą leczenia chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Udowodniono, że stosowanie tych preparatów u pacjentów z ACS, szczególnie leczonych interwencyjnie, istotnie zmniejsza częstość występowania zgonów sercowych, zawałów serca, zakrzepowo-zatorowych uda-

rów mózgu i kolejnych rewaskularyzacji. Niepokojącym, nieprzewidywalnym i nie do końca wyjaśnionym zjawiskiem jest natomiast oporność na leki przeciwplatekcyjne, której konsekwencje kliniczne są bardzo groźne. Konieczne jest opracowanie wiarygodnych i standaryzowanych testów, pozwalających na szybką ocenę oporności płytek na stosowane obecnie blokery. Być może nowe leki przeciwplatekcyjne, jak badany obecnie prasugrel, przyczynią się do bardziej skutecznej prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z ACS, przy lepszym profilu bezpieczeństwa i mniejszej częstości oporności płytek krwi.

Streszczenie

Płytki krwi odgrywają szczególnie ważną rolę w powstawaniu ostrych zespołów wieńcowych (ACS) oraz w powikłaniach zakrzepowo-zatorowych w trakcie zabiegów przeszłokrośnej interwencji wieńcowej (PCI) oraz po nich. Wydaje się więc istotne dokonanie przeglądu współczesnych leków przeciwplatekcyjnych pod kątem ich przydatności w leczeniu różnych postaci ostrych zespołów wieńcowych. Zasady stosowania tych preparatów, związane z nimi ograniczenia, a przede wszystkim zjawisko oporności są obecnie przedmiotem bardzo intensywnych badań eksperymentalnych i klinicznych. Do leków przeciwplatekcyjnych stosowanych obecnie w leczeniu interwencyjnym i terapii przewlekłej u pacjentów z ACS zalicza się: kwas acetylosalicylowy, tienopiryny (klopidogrel i tiklopidynę) oraz blokery glikoproteinowego receptora płytkowego IIb/IIIa (abciximab, eptifibatyd i tirofiban). Każdy z tych leków (lub grupy leków) blokuje swoistą drogę agregacji płytek krwi: kwas acetylosalicylowy — zależną od tromboksanu A₂, tienopiryny — od ADP, blokery receptora GPIIb/IIIa — drogę zależną od receptora dla fibrynogenu. Kwas acetylosalicylowy i klopidogrel zaleca Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w terapii wszystkich pacjentów z ACS (zarówno do leczenia wspomagającego zabiegi PCI, jak i przewlekłego), natomiast blokery receptora GPIIb/IIIa przede wszystkim stosuje się przed zabiegami PCI oraz w ich trakcie. Udowodniono jednoznacznie, że leki przeciwplatekcyjne redukują częstość występowania nowych niepożądanych incydentów sercowych u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi. Jednak poważnym ich ograniczeniem jest zjawisko oporności. Dotyczy ono właściwie wszystkich wymienionych preparatów i wiąże się m.in. z występowaniem zakrzepicy w stencie, której konsekwencją w 45% przypadków jest zgon. Konieczne jest opracowanie standardowych, szybkich i wiarygodnych testów, które pomogą zidentyfikować pacjentów opornych na poszczególne leki przeciwplatekcyjne, co przyczyni się do zapobieżenia niepożądanym zdarzeniom sercowo-naczyniowym. (Folia Cardiol. 2005; 12: 585–593)

płytki krwi, ostre zespoły wieńcowe, przeszłokrośna angioplastyka wieńcowa, leki przeciwplatekcyjne, oporność

Piśmiennictwo

1. White H.D. Unstable angina. W: Topol E.J. red. Comprehensive cardiovascular medicine. Lippincott-Raven, Stany Zjednoczone 1998; 395–423.
2. Ahmed W.H., Bittl J.A., Braunwald E. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris and comparison with that in stable angina. Am. J. Cardiol. 1993; 72: 544–550.
3. Freeman M.R., Williams A.E., Chisholm R.I. i wsp. Intracoronary thrombus and complex morphology in

- unstable angina: relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989; 80: 17–23.
4. Ambrose J.A., Winters S.L., Stern A. i wsp. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 609–616.
5. Gotoh K., Minamino T., Katoh O. i wsp. The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing angina attacks. *Circulation* 1988; 77: 526–534.
6. Mizuno K., Satomura K., Miyamoto A. i wsp. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 287–291.
7. Sherman C.T., Litvak F., Grundfest W. i wsp. Coronary angiography in patients with unstable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315: 913–919.
8. De Feyter P.J., Ozaki Y., Baptista J. i wsp. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina: a study with intracoronary angiography and ultrasound. *Circulation* 1995; 92: 1408–1413.
9. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A. i wsp. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418–427.
10. Topol E.J., Yadav J.S. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570–580.
11. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. i wsp. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2002; 21: 1406–1432.
12. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. i wsp. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 28–66.
13. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F. i wsp. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2005. (www.esc.org)
14. The Anti-thrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *Br. Med. J.* 2002; 324: 71–86.
15. Roth G.J., Majerus P.W. The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: I: acetylation of particular fraction protein. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 624–632.
16. Oates J.A., Fitzgerald G.A., Branch R.A. i wsp. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation (1). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 689–698.
17. Tschoep T.B. Aspirin inhibits platelet aggregation, but not adhesion to, collagen fibrils: An assessment of platelet adhesion and deposited platelet mass by morphometry and ⁵¹Cr-labeling. *Thromb. Res.* 1977; 11: 619–632.
18. Theroux P., Ouimet H., McCans J. i wsp. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 1105–1111.
19. Lewis H.D., Davis J.W., Archibald D.G. i wsp. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration cooperative study. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 396–403.
20. Cairns J.A., Gent M., Singer J. i wsp. Aspirin, sulfinpyrazone or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1369–1375.
21. RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–830.
22. Antiplatelet Trialists Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy — I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br. Med. J.* 1994; 308: 81–106.
23. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Poggio E.D. i wsp. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 230–235.
24. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. i wsp. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 961–965.
25. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.L. i wsp. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–1655.
26. Rocca B., Secchiero P., Ciabattoni G. i wsp. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 7634–7639.
27. Zimmermann N., Wenk A., Kim U. i wsp. Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 542–547.
28. Quinn M.J., Fitzgerald D.J. Ticlopidine and Clopidogrel. *Circulation* 1999; 100: 1667–1672.
29. Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1157–1164.
30. Ding Z., Kim S., Dorsam R.T. i wsp. Inactivation of the human P2Y₁₂ receptor by thiol reagents requires interaction with both extracellular cysteine residues, Cys17 and Cys270. *Blood* 2003; 101: 3908–3914.
31. Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624–629.
32. Taniuchi M., Kurz H.I., Lasala J.M. Randomized comparison of ticlopidine and clopidogrel after intracoronary stent implantation in a broad patient population. *Circulation* 2001; 104: 539–543.

33. Mueller C., Buettner H.J., Petresen J., Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590–593.
34. Cure Trial Investigators: effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 494–502.
35. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G. i wsp. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary interventions: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–533.
36. Patti G., Colonna G., Pasceri V. i wsp. randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) Study. *Circulation* 2005; 111: 2099–2106.
37. CLARITY-TIMI 28: prezentacja wyników badania na Sesji Naukowej *American College of Cardiology*, 09.03.2005, Orlando, Stany Zjednoczone.
38. COMMIT/CCS 2: prezentacja wyników badania na Sesji Naukowej *American College of Cardiology*, 09.03.2005, Orlando, Stany Zjednoczone.
39. Peters R.J., Mehta S.R., Fox K.A. i wsp. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndrome: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–1687.
40. Kastrati A., Mehilli J., Schuehlen H. i wsp. A clinical trial of abciximab in elective percutaneous coronary intervention after pre-treatment with clopidogrel. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 232–238.
41. Jaremo P., Lindahl T.L., Fransson S.G., Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading dose of clopidogrel. *J. Intern. Med.* 2002; 252: 233–238.
42. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hlat B.L., O'Connor C.M. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance and the effect of pretreatment-platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–2913.
43. Muller I., Besta F., Schulz C. i wsp. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb. Haemost.* 2003; 89: 783–787.
44. Mobley J.E., Bresse S.J., Wortham D.C. i wsp. Frequency of nonresponse antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 456–458.
45. Angiolillo D.J., Fernandez-Ortiz A., Bernardo E. i wsp. Platelet aggregation according to body mass index in patients undergoing coronary stenting: should clopidogrel loading-dose be weight adjusted? *J. Invasive Cardiol.* 2004; 16: 169–174.
46. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B. i wsp. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 246–251.
47. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. i wsp. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003; 107: 32–37.
48. Nuebauer H., Gunesdogan B., Hanefekel C. i wsp. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function — a flow cytometry study. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1744–1749.
49. Mitsios J.V., Papathanasiou A.I., Rodis F.I. i wsp. Atorvastatin does not affect the antiplatelet potency of clopidogrel when it is administered concomitantly for 5 weeks in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 1335–1338.
50. Serebruany V.L., Midei M.G., Malinin A.I. i wsp. Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2051–2057.
51. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. i wsp. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1495–1504.
52. Wiviott S.D., Antman E.M. Clopidogrel resistance: a new chapter in fast-moving story. *Circulation* 2004; 109: 3064–3067.
53. Barragan P., Bouvier J.L., Roquebert P.O. i wsp. Resistance to thienopyridines: clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2003; 59: 295–302.
54. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. i wsp. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–3175.
55. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E. i wsp. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–2130.
56. Gawaz M., Neumann F.-J., Ott I. i wsp. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996; 93: 229–237.
57. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M. i wsp. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 1392–1396.
58. McTavish D., Faulds D., Goa K.L. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990; 40: 238–259.
59. Gent M., Blakely J.A., Easton J.D. i wsp. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1: 1215–1220.
60. Wiviott S.D., Antman E.A., Winters K.J. i wsp. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 3366–3373.
61. Topol E.J., Byzova T.V., Plow E.F. Platelet GP 2b3a blockers. *Lancet* 1999; 353: 227–231.
62. Kleiman N.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein 2b3a inhibitors. *Am. Heart J.* 1999; 138: S263–S275.
63. Lincoff A.M., Califf R.M., Anderson K.M. i wsp. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7Eb Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularisation. EPIC Investigators.

- Evaluation of c7E3 in the Prevention of Ischemic Complications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 149–156.
64. EPILOG Investigators. Effect on the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1689–1696.
65. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. *Lancet* 1998; 352: 87–92.
66. The ESPRIT Investigators: Novel dosing regimen of eptifibatide in planned stent implantation (ESPRIT): a randomized, placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 356: 2037–2044.
67. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein 2b3a blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445–1453.
68. Moliterno D.J., Yakubov S.J., DiBattiste P.M. i wsp. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355–360.
69. Stone G.W., Moliterno D.J., Bertrand M. i wsp. Impact of clinical syndrome acuity on the differential response to 2 glycoprotein 2b3a inhibitors in patients undergoing coronary stenting: the TARGET Trial. *Circulation* 2002; 105: 2347–2354.
70. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein 2b3a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915–1924.
71. Stone G.W., Grines C.L., Cox D.A. i wsp. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 957–966.
72. Lefkowitz J., Ivanhoe R.J., Califf R.M. i wsp. Effects of the platelet glycoprotein 2b3a inhibitor receptor blockade by a chimeric monoclonal antibody (abciximab) on acute and six-month outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. EPIC Investigators. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1045–1051.
73. Montalescot G., Barragan P., Wittenberg O. i wsp. ADMIRAL Investigators. Platelet glycoprotein 2b3a inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1895–1903.
74. Neumann F.J., Blasini R., Schmitt C. i wsp. Effect of glycoprotein 2b3a receptor blockade on recovery of coronary blood flow and left ventricular function after the placement of coronary artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 2695–2701.
75. Brener S.J., Barr L.A., Burchenal J.E. i wsp. Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein 2b3a blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. RAPPORT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 734–741.
76. Ross A.M., Coyne K.S., Reiner J.S. i wsp. The PACT Investigators. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction. The PACT Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34: 1954–1962.
77. Herrmann H.C., Moliterno D.J., Ohman E.M. i wsp. Facilitation of early percutaneous coronary intervention after reteplase with or without abciximab in acute myocardial infarction. Results from the SPEED (GUSTO-4 Pilot) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36: 1489–1496.
78. Widimsky P., Groch L., Zelizko M. i wsp. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs. immediate thrombolysis vs. combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 823–831.
79. Kastrati A., Mehilli J., Schlotterbeck K. i wsp. Early administration of reteplase plus abciximab versus abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 947–954.
80. Steinhubl S.R., Kottke-Marchant K., Moliterno D.J. i wsp. Attainment and maintenance of platelet inhibition by standard dosing of abciximab in diabetic and nondiabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 1877–1882.
81. Steinhubl S.R., Talley J.D., Braden G.A. i wsp. Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac event after percutaneous coronary intervention. Results of the GOLD (AU-assessing Ultegra) multicenter study. *Circulation* 2001; 103: 2572–2578.
82. Wu K.K., Willerson J.T. Monitoring platelet function in glycoprotein 2b3a inhibitor therapy. *Circulation* 2001; 103: 2528–2530.
83. Newman P.J., Valentin N. Human platelet alloantigens: recent findings, new perspectives. *Thromb. Haemost.* 1995; 74: 234–239.
84. Ridker P.M., Hennekens C.H., Schmitz C. i wsp. P1^{A1/A2} polymorphism of platelet glycoprotein 3a and risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 385–388.
85. Aleksic N., Juneja H., Folsom A.R. i wsp. Platelet A1^{A2} allele and incidence of coronary heart disease: results from the ARIC study. *Circulation* 2000; 102: 1901–1905.
86. Laule M., Cascorbi I., Stangl V. i wsp. A1/A2 polymorphism of glycoprotein 3a and association with excess procedural risk for coronary catheter interventions: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 708–712.